



Controle molecular do acúmulo, tradução e degradação de mRNA em oócitos e embriões

Molecular control of accumulation, translation and degradation of mRNA in oocytes and embryos

L.F. Crocomo¹, F.C. Landim-Alvarenga, S.D. Bicudo

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ, Unesp, Botucatu, SP, Brasil. ¹Correspondência: leticia.crocomo@gmail.com

Resumo

A competência oocitária para suportar os posteriores estágios do desenvolvimento depende não somente da correta segregação cromossômica e de transformações citoesqueléticas, mas, principalmente, da adequada transcrição e estoque de mRNAs cruciais ao desenvolvimento e à viabilidade celular. Com a retomada da meiose, no entanto, embora o oócito mantenha a capacidade de tradução gênica e de síntese proteica, sua atividade transcricional é interrompida, sendo restabelecida apenas com a ativação do genoma embrionário. Deste modo, todo mRNA materno mobilizado durante maturação, expansão do *cumulus*, fertilização e embriogênese inicial deve ser sintetizado e estocado, em sua forma traducionalmente inativa, nos oócitos mantidos no estágio diplóteno da prófase I. Complexos mecanismos regulatórios, os quais envolvem a poliadenilação e a desadenilação do mRNA, estão implicados no processo de ativação e silenciamento tanto transcricional quanto traducional. Assim, dada a relevância do tema, esta revisão se propõe a abordar os principais eventos moleculares envolvidos no controle da expressão, do estoque, da tradução e da degradação de transcritos maternos imprescindíveis ao desenvolvimento oocitário e embrionário.

Palavras-chave: desadenilação, mRNA, oócito, poliadenilação, transcrição.

Abstract

The oocyte competence to support the later stages of development depends not only on correct chromosome segregation and cytoskeletal changes, but mainly, the proper transcription and storage of mRNAs critical to the cellular development and viability. However, with the resumption of meiosis, although the oocyte kept the ability of gene translation and protein synthesis, its transcriptional activity is interrupted and restored only with embryonic genome activation. Thus, all maternal mRNA mobilized during maturation, cumulus expansion, fertilization and early embryogenesis must be synthesized and stored, in its translationally inactive form, in oocytes kept in the diplotene stage of prophase I. Complex regulatory mechanisms which involve deadenylation and polyadenylation of mRNA are involved in this process of activation and silencing as transcriptional as translational. So, due to the importance of the topic, this review proposes to discuss the main molecular events involved in the control of expression, storage, translation and degradation of maternal transcript essential to the oocyte and embryo development.

Keywords: deadenylation, mRNA, oocyte, polyadenylation, transcription.

Introdução

Ainda durante a vida intrauterina, após intensas divisões mitóticas, as oogônias se diferenciam em oócito e iniciam a meiose, a qual é bloqueada no estágio diplóteno da prófase I, morfológicamente identificado pela vesícula germinativa (VG; Hirshfield, 1991). Assim permanecem até a puberdade, quando, próximo à ovulação, a meiose é retomada, *in vivo* pelo estímulo gonadotrófico, caracterizada pela quebra da vesícula germinativa (QVG; Gosden et al., 1997). A partir de então, inicia-se o processo de maturação oocitária, que envolve todas as alterações nucleares, citoplasmáticas e moleculares até o oócito alcançar o estágio de metáfase II (MII; Tosti, 2006).

Durante o período de bloqueio meiótico, apesar da aparente quiescência, os oócitos aumentam expressivamente de volume e sofrem importantes transformações citoesqueléticas e moleculares, que conferem potencial para suportar os demais estágios de desenvolvimento. Tais transformações envolvem não somente a diferenciação e o deslocamento de organelas citoplasmáticas, mas, principalmente, a transcrição e o estoque de mRNAs, que serão mobilizados em momentos específicos para síntese proteica (Brevini-Gandolfi e Gandolfi, 2001; Sirard et al., 2006). Concomitantemente, as células da granulosa se proliferam, diferenciam-se e estabelecem comunicação com os oócitos por meio das junções GAP, com transferência bidirecional de fatores de baixo peso molecular, constituindo o complexo *cumulus*-oócito (Tanghe et al., 2002).

Com a retomada e a progressão da meiose, no entanto, embora o oócito mantenha a capacidade de tradução gênica e de síntese proteica, a atividade transcricional é interrompida, sendo restabelecida somente com

a ativação do genoma embrionário, quando o embrião passa a produzir seus próprios mRNAs e proteínas (Minami et al., 2007). Deste modo, todo o processo de maturação oocitária, expansão do *cumulus*, fertilização e embriogênese inicial é controlado pelos transcritos maternos, os quais são armazenados no ooplasma em sua forma tradicionalmente inativa, sendo traduzidos, sob sinais específicos, quando requeridos (Brevini-Gandolfi e Gandolfi, 2001).

Assim, entre os aspectos moleculares considerados imprescindíveis para aquisição de competência oocitária, esta revisão se propõe a abordar, de maneira sucinta, os mecanismos regulatórios implicados nos processos de expressão, estoque, tradução e degradação dos transcritos maternos considerados relevantes à oogênese, maturação oocitária, expansão do *cumulus* e embriogênese inicial.

Controle transcricional em oócitos

A possibilidade de transcrição gênica durante o estágio diplóteno da prófase I confere aos oócitos capacidade de síntese e de estoque de transcritos essenciais para suportar todo o processo de maturação oocitária até a embriogênese inicial (Brevini-Gandolfi e Gandolfi, 2001). Biase et al. (2012) demonstraram ainda que o potencial de desenvolvimento embrionário e a qualidade dos blastocistos são determinados pela adequada concentração oocitária de mRNA.

Em seus estudos com camundongos, Bachvarova (1985) constatou que a elevada atividade transcricional observada nas oogônias cai a nível indetectável nos oócitos no estágio de folículo primordial, o qual coincide com o início da prófase I. Posteriormente, essa atividade se eleva no folículo primário e assim se mantém até o estágio de folículo antral, período no qual os oócitos estão mantidos em VG. Quando o oócito atinge seu diâmetro máximo no folículo pré-ovulatório, a transcrição gênica diminui até cessar completamente com o reinício meiótico.

Ainda em camundongos, Christians et al. (1999) demonstraram que esse perfil da atividade transcricional coincide com alterações estruturais da cromatina. Segundo esses autores, nos oócitos em crescimento, nos quais há transcrição gênica, a cromatina se apresenta descondensada e dispersa no ooplasma. Já no estágio folicular pré-ovulatório, a cromatina se condensa, formando uma borda compacta ao redor do nucléolo. Observação similar foi realizada por Lodde et al. (2008) em oócitos de bovinos. Nesse contexto, alguns autores sugerem possível participação da quinase p34^{cdc2}, cuja ativação precede a QVG (Bouniol-Baly et al., 1999). Os eventos que determinam a condensação da cromatina, no entanto, não estão totalmente desvendados (Christians et al. 1999).

Até o momento, reconhece-se o envolvimento da RNA polimerase II (RNAPII) e de fatores de transcrição, como o TFII (A,B,D,E,F e H), que, em conjunto, desencadeiam a transcrição gênica. Esses fatores de transcrição se associam ao sítio promotor do DNA, formando um complexo nucleoproteico, o qual induz a separação dos filamentos de DNA e promove o recrutamento da RNAPII. Essa enzima, por sua vez, catalisa a síntese do mRNA por meio do recrutamento de nucleotídeos complementares à fita molde de DNA, num processo dependente de ATP (Feaver et al., 1994; Orphanides et al., 1996).

Desse processo participam ainda fatores repressores e ativadores, os quais atuam em conjunto, impedindo ou induzindo a transcrição, respectivamente. Determinadas proteínas consideradas repressoras quando associadas ao sítio promotor do DNA, assim como a própria configuração cromossômica, determinam o estado transcricional inativo por impedirem o acesso dos TFII e da RNAPII. Já as proteínas ativadoras estão implicadas na remoção desses fatores repressores, no recrutamento dos TFII e da RNAPII ao sítio promotor e na indução de modificações na estrutura cromossômica, facilitando, assim, o acesso das moléculas iniciadoras da transcrição (Orphanides et al., 1996).

Estudos relatam ainda que a atividade transcricional nos oócitos está relacionada ao grau de fosforilação da RNA-polimerase II, de modo que essa enzima consegue interagir com o sítio promotor do DNA apenas quando seu domínio carboxiterminal não está fosforilado. Tal constatação é reforçada pela detecção da RNAPII hipofosforilada nos oócitos em VG, enquanto, com a retomada da meiose, ocorre abrupto incremento do seu estado hiperfosforilado (Oqani et al., 2012). Além disso, evidências indicam que as quinases p34^{cdc2} e MAPK, cuja ativação coincide com o reinício meiótico oocitário, promovem a fosforilação da RNAPII (Bellier et al., 1997).

Controle pós-transcricional em oócitos e embriões

Na maioria dos animais domésticos, com a retomada da meiose, seja *in vitro* pela remoção do oócito do ambiente folicular ou *in vivo* pelo estímulo gonadotrófico, a atividade transcricional é interrompida. A partir de então, todo o mRNA transcrito e estocado nos oócitos mantidos em VG passa a ser mobilizado, sob sinais específicos, para síntese de proteínas, que consistem nas verdadeiras moléculas efetoras da atividade biológica (Brevini-Gandolfi e Gandolfi, 2001; Schultz, 2002).

As células dispõem, no entanto, de mecanismos de controle traducional que garantem o adequado armazenamento de mRNAs com consequente síntese proteica em momentos específicos, evitando, assim, a

tradução indefinida de uma mesma proteína. Esses mecanismos de controle, considerados imprescindíveis para o adequado desenvolvimento oocitário e embrionário, envolvem a ativação da tradução por meio da poliadenilação, além do silenciamento e da degradação dos transcritos por meio da desadenilação (Decker e Parker, 1994; Brevini-Gandolfi e Gandolfi, 2001).

Poliadenilação, estoque e tradução dos transcritos

Dada a quiescência transcricional, a expressão gênica ao longo de toda maturação oocitária até a embriogênese inicial é regulada a nível traducional, sendo a poliadenilação o mecanismo responsável pelo controle da tradução e pelo armazenamento dos transcritos no ooplasma. O processo de poliadenilação envolve complexos eventos moleculares que resultam na adição de adeninas à porção terminal 3' do mRNA, constituindo a cauda poli-A, a qual está implicada na estabilidade, no transporte e na atividade traducional do transcrito (Vassali e Stutz, 1995; Benoit et al., 2005).

Após a transcrição gênica, ainda no interior do núcleo, o mRNA recém-transcrito, considerado precursor da molécula de mRNA madura (pré-mRNA), é clivado numa ligação fosfodiéster específica da porção terminal 3', deixando o grupo 3'-OH livre, ao qual serão adicionados nucleotídeos de adenina. Esse processo de clivagem depende, no entanto, da presença de duas sequências específicas de nucleotídeos: a sequência AAUAAA, localizada cerca de 10 a 30 nucleotídeos antes do sítio de clivagem; e uma região rica em nucleotídeos GU ou apenas U, localizada à mesma distância após o sítio de clivagem (Wahle e Keller, 1992; Sachs e Wahle, 1993).

Essas sequências de nucleotídeos são reconhecidas por fatores específicos, que sinalizam o local no qual a endonuclease realizará a clivagem do pré-mRNA. Em seguida, o fator de especificidade de clivagem e poliadenilação (CPSF) reconhece e se liga à sequência AAUAAA, formando um complexo inicialmente instável, o qual é estabilizado pela associação do fator estimulatório de clivagem (CStF), que também se une à sequência rica em G/U do pré-mRNA (Wahle e Keller, 1992; Sachs e Wahle, 1993). A esse complexo se associam ainda os fatores I e II de clivagem (CFI e CFII, respectivamente), responsáveis por auxiliar o processo de clivagem, e a enzima polimerase poli-A (PAP), responsável pela rápida poliadenilação do pré-mRNA clivado, com adição de cerca de 200 a 250 nucleotídeos de adenina. Esses processos de clivagem e poliadenilação nuclear ocorrem, portanto, de maneira conjunta e dependente, impedindo assim, a destruição do transcrito por exonucleases (Takagaki et al., 1989).

Nesse contexto, a proteína nuclear de ligação à poli-A II (PABPII) desempenha importante função, uma vez que, ao se associar à cauda poli-A, regula a atividade da PAP, acelerando a poliadenilação e sinalizando seu término (Benoit et al., 2005). Deste modo, após a clivagem e a poliadenilação intranuclear, o mRNA é exportado para o ooplasma contendo uma cauda poli-A não codificada pelo DNA (Sachs e Wahle, 1993).

No citoplasma do oócito em VG, a cauda poli-A dos mRNAs que não serão prontamente traduzidos é reduzida a cerca de 30-40 nucleotídeos por ação de desadenilases, num processo designado desadenilação (Huarte et al., 1992). Embora o completo mecanismo implicado nesse processo ainda não esteja totalmente desvendado, sabe-se que a redução em comprimento da cauda poli-A determina a inatividade traducional e a estabilidade do mRNA, garantindo seu estoque citoplasmático (Vassali e Stutz, 1995). Deste modo, a qualquer momento, conforme a necessidade celular, ocorre a readenilação e conseqüente tradução dos transcritos estocados (Huarte et al., 1992).

Assim como na poliadenilação, a desadenilação do mRNA também é regulada pela proteína de ligação à poli-A designada PABP I ou citoplasmática (Kühn e Wahle, 2004). Segundo Coller e Parker (2004), ao se associar à cauda poli-A, a PABPI limita a ação das desadenilases, impedindo a completa degradação dos nucleotídeos de adenina. Ao mesmo tempo, a PABPI interage com o complexo proteico ligante à estrutura 5' cap do mRNA, impedindo a degradação dessa estrutura por exonucleases e conferindo estabilidade e proteção ao transcrito (Kühn e Wahle, 2004; Friend et al., 2012).

Com o reinício meiótico, sob sinais específicos, os mRNAs maternos inativos e estocados no ooplasma são recrutados, e a cauda poli-A curta sofre alongamento por adição de adeninas, caracterizando a poliadenilação citoplasmática (Huarte et al., 1992; Sachs e Wahle, 1993). Esse processo também requer a presença do hexanucleotídeo AAUAAA, além de uma sequência específica de nucleotídeos U na região 3'URT do mRNA, designada elemento de poliadenilação citoplasmática (CPE; Fox et al., 1989). Segundo Huarte et al. (1992), essa estrutura 3'URT consiste numa região traducionalmente inativa do mRNA, localizada anteriormente à cauda poli-A.

Evidências indicam que a poliadenilação citoplasmática é catalisada pelos mesmos componentes da reação nuclear, como o CPSF e a PAP (Sachs e Wahle, 1993). Além disso, foi detectada, em oócitos e embriões, uma proteína de ligação à CPE, designada CPEB, que reconhece a sequência de nucleotídeos U na região 3'URT do mRNA. Possivelmente, essa proteína CPEB recruta o CPSF e a enzima poli (A) polimerase, os quais promovem a poliadenilação do transcrito (Hake e Richter, 1994; Richter, 2007). Nesse processo, a PABPI também desempenha importante função, uma vez que, ao se associar à CPEB, estimula a poliadenilação e ativação traducional (Kühn e Wahle, 2004; Friend et al., 2012). Em decorrência do alongamento da cauda poli-

A, ocorre tradução do mRNA e consequente síntese proteica (Huarte et al., 1992).

Paris et al. (1991) demonstraram ainda que a quinase p34^{cdc2}, quando defosforilada em decorrência da retomada da maturação nuclear, promove a fosforilação com consequente alteração conformacional da CPEB, facilitando, assim, sua interação com a CPE do mRNA. Essa constatação torna evidente a relação entre os eventos reguladores do reinício meiótico oocitário e a poliadenilação citoplasmática. No entanto, nem todos os mRNAs têm sua tradução desencadeada dessa forma. Segundo esses mesmos autores, a tradução seletiva dos transcritos maternos é determinada pela existência de sequências CEP variáveis entre mRNAs e pela capacidade dos fatores implicados na poliadenilação em discriminar essas sequências. Contudo, os complexos eventos bioquímicos que sinalizam esse processo ainda são desconhecidos.

Deste modo, a presença e o comprimento da cauda poli-A determinam o *status* traducional dos mRNAs maternos, sendo os processos de desadenilação e poliadenilação cruciais. Além disso, a deleção ou qualquer mutação das sequências de nucleotídeos implicadas nesse contexto impedirá ou prejudicará a clivagem, a poliadenilação e consequente tradução do mRNA (Huarte et al., 1992; Vassalli e Stutz, 1995).

Desadenilação e degradação do mRNA

Cada mRNA possui uma função específica nos mais diferentes eventos celulares que regem a maturação, a fertilização e a embriogênese inicial. Deste modo, após sofrer poliadenilação, tradução e exercer sua função, o mRNA é degradado, uma vez que se torna desnecessário (Decker e Parker, 1994; Collier e Parker, 2004).

Em camundongos, cerca de 30% dos transcritos maternos são degradados ao longo da maturação meiótica (Bachvarova, 1985). Resultado similar foi observado por Biase et al. (2008) em bovinos. Apesar disso, a taxa de degradação durante esse período é lenta, sendo intensificada após a fertilização quando grande parte dos mRNAs necessários à embriogênese inicial passa a ser mobilizada, alcançando taxa de 90% de degradação (Schultz, 2002). Essa intensa degradação de transcritos maternos é imprescindível, visto que a atividade transcricional é restabelecida com a ativação do genoma embrionário, a qual não ocorre numa única etapa, mas, sim, de maneira gradual (Minami et al., 2007; Graf et al., 2014).

Nesse processo de degradação do mRNA, a desadenilação e a consequente remoção da cauda poli-A consistem num pré-requisito, uma vez que a presença dessa estrutura confere estabilidade e proteção ao transcrito (Vassalli e Stutz, 1995). Sachs e Wahle (1993) relataram ainda que a taxa de degradação de cada mRNA está diretamente relacionada à velocidade de desadenilação da cauda poli-A.

Recentemente, microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e RNA de interação com a proteína Piwi (piRNA) foram detectados em oócitos e embriões de camundongos (Ohnishi et al., 2010). Embora as funções específicas dessas moléculas não estejam bem estabelecidas, evidências sugerem envolvimento no silenciamento e na degradação de transcritos (Tripurani et al., 2010). Além disso, o siRNA e o piRNA são reconhecidos por atuarem como defensores da integridade genômica (Meister e Tuschl, 2004; Klattenhoff e Theurkauf, 2008).

Tanto o miRNA, que consiste numa fita simples de RNA, quanto o siRNA, que corresponde a uma fita dupla de RNA, são constituídos por 21 a 23 nucleotídeos não codificantes, formados a partir da clivagem de precursores de RNA de cadeia dupla pela enzima DICER. Para promover o silenciamento gênico e a destruição dos transcritos, essas estruturas precisam, no entanto, associar-se às proteínas da família Argonauta. Assim, uma vez clivados, uma das fitas do miRNA ou siRNA é incorporada a um complexo proteico, denominado RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*), do qual fazem parte as proteínas Argonauta (Meister e Tuschl, 2004; Fabian et al., 2010).

Em seguida, essas proteínas promovem o pareamento entre a fita do miRNA ou siRNA à região homóloga do mRNA alvo, sendo que, na presença de complementaridade entre bases, o mRNA é degradado (Ding, et al., 2009). Além disso, uma vez associadas ao miRNA ou siRNA, as proteínas Argonauta interagem com outras proteínas, como a GW182, interferindo na função da PABPI, a qual perde sua afinidade à cauda poli A, expondo-a à ação de desadenilases (Wu et al., 2006). Na ausência da cauda poli A e da PABPI, ocorre clivagem da estrutura 5'cap do mRNA pelas proteínas Dcp1p e Dcp2p, num processo designado *decapping*, expondo o transcrito à digestão por exonucleases e consequente degradação (Decker e Parker, 1994; Schultz, 2002).

Já o piRNA consiste numa fita simples de RNA constituída por cerca de 25-31 nucleotídeos e formada por um processo independente da enzima DICER. Embora a biogênese e a função exata do piRNA ainda não estejam totalmente esclarecidas, estudos demonstram que essa molécula se associa a proteínas da subfamília PIWI para regular a expressão gênica durante a gametogênese (Klattenhoff e Theurkauf, 2008).

Considerações finais

O esclarecimento de alguns dos principais mecanismos moleculares implicados no controle da expressão, no estoque, na tradução e na degradação dos mRNAs, tanto em oócitos quanto em embriões, contribui



sobremaneira para a compreensão dos eventos fisiológicos que regem os processos de oogênese, maturação oocitária, fertilização e embriogênese inicial. No entanto, apesar do evidente progresso científico, ainda existem muitas incógnitas a serem desvendadas. Assim, novas pesquisas devem ser desenvolvidas com o intuito de definir os eventos celulares envolvidos na aquisição de competência oocitária e, conseqüentemente, promover avanços biotecnológicos.

Agradecimentos

Agradecimento à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp 2011/14041-5; 2011/18843-9).

Referências

- Bachvarova R.** Gene expression during oogenesis and oocyte development in mammals. *Dev Biol*, v.1, p.453-524, 1985.
- Bellier S, Dubois MF, Nishida E, Almouzni G, Bensaude O.** Phosphorylation of the RNA polymerase II largest subunit during xenopus laevis oocyte maturation. *Mol Cell Biol*, v.17, p.1434-1440, 1997.
- Benoit B, Mitou G, Chartier A, Temme C, Zaessinger S, Wahle E, Busseau I, Simoneli W.** An essential cytoplasmic function for the nuclear poly(a) binding protein, pabp2, in poly(a) tail length control and early development in *drosophila*. *Dev Cell*, v.9, p.511-522, 2005.
- Biase FH, Everts RE, Oliveira R, Santos-Biase WKF, Merighe GKF, Smith LC, Martelli L, Lewin H, Meirelles FV.** Messenger RNAs in metaphase II oocytes correlate with successful embryo development to the blastocyst stage. *Zygote*, v.22, p.69-79, 2012.
- Biase FH, Merighe GKF, Santos-Biase WKF, Martelli L, Meirelles FV.** Global poly(A) mRNA expression profile measured in individual bovine oocytes and cleavage embryos. *Zygote*, v.16, p.29-38, 2008.
- Bouniol-Baly C, Hamraoui L, Guibert J, Beaujean N, Szöllösi MS, Debey P.** Differential transcriptional activity associated with chromatin configuration in fully grown mouse germinal vesicle oocytes. *Biol Reprod*, v.60, p.580-587, 1999.
- Brevini-Gandolfi TAL, Gandolfi F.** The maternal legacy to the embryo: cytoplasmic components and their effects on early development. *Theriogenology*, v.55, p.1255-1276, 2001.
- Christians E, Boiani M, Garagna S, Dessy C, Redi CA, Renard JP, Zuccotti M.** Gene expression and chromatin organization during mouse oocyte growth. *Dev Biol*, v.207, p.76-85, 1999.
- Coller J, Parker R.** Eukaryotic mRNA decapping. *Annu Rev Biochem*, v.73, p.861-890, 2004.
- Decker CJ, Parker R.** Mechanisms of mRNA degradation in eukaryotes. *Trends Biochem Sci*, v.1, p.336-340, 1994.
- Ding XC, Weiler J, Grosshans H.** Regulating the regulators: mechanisms controlling the maturation of microRNAs. *Trends Biotechnol*, v.27, p.27-36, 2009.
- Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W.** Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem*, v.79, p.351-379, 2010.
- Feaver WJ, Svejstrup JQ, Henry NL, Kornberg RD.** Relationship of CDK-activating kinase and RNA polymerase II CTD kinase TFIIF/TFIIK. *Cell*, v.79, p.1103-1109, 1994.
- Fox CA, Sheets MD, Wickens MP.** Poly (A) addition during maturation of frog oocytes: distinct nuclear and cytoplasmic activities and regulation by the sequence UUUUUU. *Genes Dev*, v.3, p.2151-2162, 1989.
- Friend K, Brook M, Bezirci B, Sheets MD, Gray N K, Seli E.** Embryonic poly(A)-binding protein (ePAB) phosphorylation is required for Xenopus oocyte maturation. *Biochem J*, v.445, p.93-100, 2012.
- Gosden R, Krapez J, Briggs D.** Growth and development of the mammalian oocyte. *BioEssays*, v.19, p.875-882, 1997.
- Graf A, Krebs S, Zakhartchenko V, Schwalb B, Blum H, Wolf E.** Fine mapping of genome activation in bovine embryos by RNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci*, v.111, p.4139-4144, 2014.
- Hake LE, Richter JD.** CPEB is a specificity factor that mediates cytoplasmic polyadenylation during Xenopus oocyte maturation. *Cell*, v.79, p.617-627, 1994.
- Hirshfield AN.** Development of follicles in the mammalian ovary. *Int Rev Cytol*, v.124, p.43-101, 1991.
- Huarte J, Stutx A, O'Connell ML, Gubler P, Belin D, Darrow AL, Strickland S, Vassalli JD.** Transient translational silencing by reversible mRNA deadenylation. *Cell*, v.69, p.1021-1030, 1992.
- Klattenhoff C, Theurkauf W.** Biogenesis and germline functions of piRNAs. *Development*, v.135, p.3-9, 2008.
- Kühn U, Wahle E.** Structure and function of poly(A) binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, v.1678, p.67-84, 2004.
- Loode V, Modena S, Maddox-Hyttel P, Franciosi F, Lauria A, Luciano AM.** Oocyte morphology and transcriptional silencing in relation to chromatin remodeling during the final phases of bovine oocyte growth. *Mol Reprod Dev*, v.75, p.915-924, 2008.
- Meister G, Tuschl T.** Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature*, v.431, p.343-349, 2004.



- Minami N, Suzuki T, Tsukamoto S.** Zygotic gene activation and maternal factors in mammals. *J Reprod Dev*, v.53, p.707-715, 2007.
- Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, Hohjoh H.** Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development. *Nucleic Acids Res*, v.38, p.5141-5151, 2010.
- Oqani RK, Zhang JY, Lee MG, Diao YF, Il-Jin D.** Phosphorylation status of rna polymerase ii carboxyl-terminal domain in porcine oocytes and early embryos. *Asian-Australas J Anim Sci*, v.25, p.789-793, 2012.
- Orphanides G, Lagrange T, Reinberg D.** The general transcription factors of RNA polymerase II. *Genes Dev*, v.10, p.2657-2683, 1996.
- Paris J, Swenson K, Piwnica-Worms H, Richter JD.** Maturation-specific polyadenylation: in vitro activation by p34 cdc2 and phosphorylation of a 58-kD CPE-binding protein. *Genes Dev*, v.5, p.1697-1708, 1991.
- Richter JD.** CPEB: a life in translation. *Trends Biochem Sci*, v.32, p.279-285, 2007.
- Sachs A, Wahle E.** Poly (A) tail metabolism and function in eucaryotes. *J Biol Chem*, v.268, p.22955-22958, 1993.
- Schultz RM.** The molecular foundations of the maternal to zygotic transition in the preimplantation embryo. *Hum Reprod Update*, v.8, p.323-331, 2002.
- Sirard MA, Richard F, Blondin P, Robert C.** Contribution of the oocyte to embryo quality. *Theriogenology*, v.65, p.126-136, 2006.
- Takagaki Y, Ryner, LC, Manley, JL.** Four factors are required for 38-end cleavage of pre-mRNAs. *Genes Development*, v.3, p.1711-1724, 1989.
- Tanghe S, Soom AV, Nauwynck H, Coryn M, De Kruif A.** Minireview: Functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation and fertilization. *Mol Reprod Dev*, v.61, 414-424, 2002.
- Tosti E.** Calcium ion currents mediating oocyte maturation events. *Reprod Biol Endocrinol*, v.4, p.1-9, 2006.
- Tripurani SK, Xiao C, Salem M, Yao J.** Cloning and analysis of fetal ovary microRNAs in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.120, p.16-22, 2010.
- Vassalli JD, Stutz A.** Translational control: awakening dormant mRNAs. *Curr Biol*, v.5, p.476-479, 1995.
- Wahle E, Keller W.** The biochemistry of 3'-end cleavage and polyadenylation of messenger RNA precursors. *Annu Rev Biochem*, v.61, p.419-440, 1992.
- Wu L, Fan J, Belasco JG.** MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci*, v.103, p.4034-4039, 2006.
-